

생체 신이식 후 이식신 기능과 산화성 스트레스, 혈청 IL-6, 수용성 IL-6R, TGF- β 1, HSP 70 및 CRP 농도와의 상관관계 연구

연세대학교 의과대학 ¹장기이식연구소 및 ²외과학교실, ³이화여자대학교 약학대학

김지혜¹ · 박제현¹ · 김명수¹ · 하헌주³ · 김유선^{1,2}

The Relationship between Serum Creatinine Concentrations and Oxidative Stress or Plasma Levels of Inflammatory Cytokine after Living Donor Renal Transplantation

Ji Hye Kim, B.S.¹, Jehyun Park, Ph.D.¹, Myoung Soo Kim, M.D.¹, Hunjoo Ha, Ph.D.³ and Yu Seun Kim, M.D.^{1,2}

Purpose: Increased oxidative stress and chronic inflammatory process have been substantially linked with the development and progression of chronic renal failure. However, the roles of oxidative stress and inflammation in chronic renal allograft dysfunction are not yet clear. The present study examined the plasma levels of lipid peroxides (LPO), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), soluble IL-6 receptor (sIL-6R), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and heat shock protein 70 (Hsp 70) as the representative markers of oxidative stress, the inflammatory process and fibrosis among healthy control subjects (kidney donors, n=24), end-stage renal disease (ESRD) patients (n=28), transplant recipients with a serum creatinine (Scr) less than 1.5 mg% (n=30), and transplant recipients with Scr between 1.5 and 5.0 mg% (n=32) during the time at least one year after renal transplantation.

Methods: The plasma LPO concentration was measured by a thiobarbituric acid (TBA) reaction, CRP was measured by latex-enhanced immunonephelometric assay, and TGF- β 1, IL-6, sIL-6R, and HSP 70 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), respectively.

Results: The Plasma concentrations of LPO, TGF- β 1, Hsp 70, and IL-6 were significantly higher in both the ESRD and

renal transplant recipients with Scr levels between 1.5 and 5.0 mg% than in both the healthy controls and transplant patients with Scr levels below 1.5 mg%. Plasma sIL-6R was significantly increased only in the ESRD patients. Among the other 3 groups, the concentrations of sIL-6R were not different between the groups. The plasma CRP concentrations were not different among the 4 study groups. Upon regression analysis, the plasma concentrations of LPO, TGF- β 1, Hsp 70, IL-6 and sIL-6R were positively correlated with the Scr level, respectively.

Conclusion: Our results demonstrate that the markers of oxidative stress, inflammation and fibrosis were correlated with the Scr level which represents the graft (and native) renal function. (J Korean Surg Soc 2005;68:414-421)

Key Words: Oxidative stress, Cytokines, Renal transplantation, Serum creatinine

중심 단어: 산화성 스트레스, 싸이토카인, 신이식, 혈청 크레아티닌

¹The Research Institute for Transplantation and ²Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, and ³Ewha Womans University College of Pharmacy, Seoul, Korea

서론

만성 이식신 기능부전증은 장기생존자에서 이식신소실의 가장 중요한 원인으로 혈관경화증, 섬유화, 세뇨관위축 및 사구체경화증의 병리소견과 점차 진행되는 이식신 기능저하를 특징으로 하며, 혈관 내피 세포, 혈관 평활근 세포, 대식 세포 그리고 림프구 등의 다양한 세포가 여러 단계에서 다양한 싸이토카인을 분비하여 이 과정에 관여한다.

이식신에서 발생하는 거부반응의 진단은 주로 조직생검으로 이루어지나, 조직학적 변화는 국소적인 변화만을 대변하기 때문에 이식신의 기능변화를 조기에 예측할 수 있는 표식지표의 발굴이 필요한 실정이다. 현재까지 사용되고 있는 대표적인 지표는 면역상태와 관련 있는 싸이토카인 및 주 조직 적합성 복합체 항원, 접착분자, 침윤 세포의

책임저자 : 김유선, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
(☎) 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2228-2115, Fax: 02-313-8289
E-mail: yukim@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2004년 11월 29일, 게재승인일 : 2005년 2월 1일
본 연구는 한국과학재단 2003년 특정기초연구(R01-2001-000-00119-0) 지원으로 이루어졌음.

본 논문은 제5차 Korea-Japan Transplantation Forum (2004년 10월 23일, 서울 웨스틴 조선호텔)에서 구연되었음.

아형 분류 등이 거론되나 아직까지 이들을 통해 이식신 기능변화를 예측하기는 역부족인 실정이다.

신장이식수술 과정에서 발생하는 허혈/재관류 손상에 활성산소종 또는 산화성 스트레스가 관여하며, 허혈/재관류 손상시 근위 신세뇨관의 상피세포에서 활성 산소종이 현저히 증가하고, 이는 항산화제의 투여로 감소한다는 사실이 보고되고 있으나, 아직까지 만성 이식신 기능부전에서 산화성 스트레스의 역할과 그 변화에 대한 연구는 매우 드문 실정이다. 혈 중 산화성 스트레스의 측정 지표로는 지질 과산화물인 lipid peroxide (LPO)의 측정이 많이 사용된다.

C-reactive protein (CRP)은 급성염증이나 조직손상이 발생한 경우 조기에 혈청에 증가하는 단백으로 심혈관계 질환(1,2)이나 신장질환(3,4)의 진단지표로 인정되고 있다. CRP는 혈관벽의 내피세포와 평활근세포를 활성화하여 산화질소의 합성을 억제하고 endothelin-1의 합성을 증가시키고 각종 싸이토카인 및 접착분자의 발현을 증가시킨다.(5,6)

싸이토카인은 외인성 또는 내인성의 다양한 자극에 반응하여 세포간 신호를 전달하여 면역반응을 조절하는 물질로 여러 감염성질환, 자가 면역 질환, 그리고 장기이식 후 발생하는 급성 거부반응에서 매우 중요한 역할을 한다.(7) Interleukin-6 (IL-6)는 림프구에서 IL-2의 발현을 유발하여 세포독성 T 림프구의 분화를 유도한다. 신장이식 후 급성 및 만성 거부반응 시 증가하며(8,9) 면역학적 또는 비면역학적 이식신 손상에 관여하고, 뇨중 IL-6 수용체의 농도가 이식편의 예후를 측정하는 데 유용한 지표가 된다는 일부 보고가 있다.(10)

전환성장인자-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1)은 동맥경화증이나 신질환과 같은 염증반응과 섬유화를 유발하는 질환에서 그 혈중 농도가 증가되는 것으로 알려져 있다.(11,12) 신이식 환자에서도 급성 및 만성 거부반응 발생 시 혈청과 이식신 내 TGF-β1의 발현이 증가되는 것으로 알려져 있다.(13-15)

Cyclosporine이나 tacrolimus 등과 같은 약제나 각종 스트레스 환경에서 생성되는 heat shock protein (Hsp)은(16) 모든 조직에서 발현되어 외부 자극에 대하여 PKC 활성화(17) 및 JNK와 P38의 활성화 억제(18) 등의 기전을 통하여 조직 보호효과를 나타낸다고 하나 특정 환경에서 Hsp는 오히려 조직 손상을 유발하기도 한다.(19,20)

이에 본 연구자는 생체신이식 후 1년 이상 경과한 환자를 대상으로 산화성 스트레스의 정도와 신기능과의 관계, 그리고 혈청 싸이토카인의 농도와 신기능과의 상관관계를 각각 검색하였다.

방 법

1) 실험대상

실험대상은 생체신이식 후 1년 이상 경과한 환자를 대상

으로 혈청 크레아티닌 1.5 mg%를 기준으로 2군으로 분류하였으며, 건강한 신장공여 예정자를 일반대조군으로, 신장이식을 위하여 입원한 말기신부전 환자군을 양성대조군으로 하였다.

- 일반대조군(신장 공여예정자): n=24

- 말기신부전환자군(이식직전 환자, 혈청 크레아티닌 5.0 mg% 이상): n=28

- 이식대조군(혈청 크레아티닌 1.5 mg% 미만): n=30

- 이식환자군(혈청 크레아티닌 1.5 mg% 이상): n=32

연구를 위한 채혈은 일반대조군과 말기신부전환자군은 신장공여와 이식수술을 위해서 입원한 시점에 시행하였으며, 이식대조군에서는 신이식 후 평균 91개월, 이식환자군에서는 신이식 후 평균 100개월 경과하여 연구를 위한 채혈을 시행하였다(Table 1).

혈청의 분리는 아침공복인 상태에서 헤파린으로 코팅된 시험관에 채취한 혈액 10 ml를 상온에서 2,800 rpm으로 20 분간 원심분리하여 혈청이 함유된 층을 분리한 후 실험에 사용하였다.

2) 혈청 LPO 측정

Thiobarbituric acid (TBA) 분석은 Ohkawa 등의 방법(21)을 변형하여 사용하였다. 간략히 설명하면, 분리한 혈청에 30% acetic acid를 첨가하여 산성 조건을 설정한 후 TBA (Signal Chemical Co., St. Louis, MO, USA)와 1시간 동안 95°C에서 반응시켰다. 4°C로 냉각시켜 반응을 종료시킨 후 15,000 g에서 5분 동안 원심분리하여 상층액을 수거하여 532 nm 파장에서 흡광도를 측정하였다.

3) 혈청 CRP 측정

High-sensitivity CRP는 BN II 분석기(Dade Behring Inc, Deerfield, Illinois, USA)를 사용하여 자동화된 면역 비탁법(latex-enhanced immunonephelometric assay)으로 측정하였다.

4) 혈청 TGF-β1, Hsp 70, IL-6 및 수용성 IL-6 수용체 측정

Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 방법의 상용화된 ELISA kit을 이용하여 혈청 TGF-β1 (Biosource, Nivelles, Belgium), Hsp 70 (Stressgen, Victoria, Canada), IL-6 (Biosource), IL-6 수용체(Biosource)의 농도를 측정하였다. 실험은 제조자의 지침에 따라 수행하였고 간략히 설명하면 다음과 같다. 시료는 microplate well에 각각 분주하여 2시간 동안 실온에서 방치한 후 0.5% Tween 20 (Sigma chemical Co.)이 함유된 phosphate buffered saline (PBS)로 세척하였다. TGF-β1은 extraction 완충액을 사용하여 활성화시킨 후 실험하였다. Biotin이 결합된 항체를 각 well에 첨가하여 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 세척한다. Avidin-horseradish peroxidase를 각 well에 첨가하여 실온에서 1시간

동안 반응시킨 후 세척한다. 반응은 sulfuric acid가 함유된 stop solution으로 정지시킨 후 450 nm 파장에서 흡광도를 측정하였다.

4) 통계처리

측정치는 “평균(mean)±표준 오차(standard error)”로 나타내었고, 환자의 임상 및 생화학적 지표는 “평균(mean)±표준 편차(standard deviation)”로 표시하였다. 각 군 간의 통계학적인 비교는 분산분석(ANOVA)과 Student's t-test를 시행하였고, 측정치와 혈청 크레아티닌의 상관관계는 회귀분석(regression analysis)을 이용하여 P값이 0.05 미만인 경우에 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1) 실험대상 환자의 임상 및 생화학적 지표

대상 환자의 임상 및 생화학적 지표는 Table 1과 같다. 실험군의 분류기준인 혈청 크레아티닌 농도를 제외한 다른 지표는 실험군 모두 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

2) 혈청 LPO

혈청 LPO는 일반대조군(17.01 ± 3.24 nmol/mg)에 비하여

말기신부전환자군(72.91 ± 6.21 nmol/mg)에서 유의하게 증가하였고, 이식환자군(49.19 ± 5.64 nmol/mg)에서도 일반대조군(17.01 ± 3.24 nmol/mg)이나 이식대조군(26.11 ± 4.28 nmol/mg)에 비하여 유의하게 증가하였다(Fig. 1A). 회귀분석을 시행한 결과 혈청 LPO와 모든 환자의 크레아티닌 농도는 유의한 상관관계가 있었다(Fig. 1B).

3) 혈청 CRP

혈청 CRP는 일반대조군(0.83 ± 0.32 mg/L)에 비하여 말기신부전환자군(5.07 ± 3.55 mg/L)에서 증가하는 경향을 보였으나 통계적인 유의성이 없었으며, 이식환자군(1.63 ± 0.59 mg/L)에서도 일반대조군(0.83 ± 0.32 mg/L)이나 이식대조군(1.05 ± 0.4 mg/L)과 비교하여 차이가 없었다(Fig. 2A). 회귀분석을 시행한 결과 혈청 CRP와 모든 환자의 크레아티닌 농도는 유의한 상관관계가 없었다(Fig. 2B).

4) 혈청 TGF-β1

혈청 TGF-β1은 일반대조군(3.16 ± 0.28 ng/ml)에 비하여 말기신부전환자군(5.59 ± 0.54 ng/ml)에서 유의하게 증가하였으며, 이식환자군(5.32 ± 0.44 ng/ml)에서는 일반대조군(3.16 ± 0.28 ng/ml)이나 이식대조군(2.71 ± 0.3 ng/ml)에 비하여 유의하게 증가하였다(Fig. 3A). 회귀분석을 시행한 결과 혈청 TGF-β1과 모든 환자의 크레아티닌 농도는 유의한 상

Table 1. Clinical and biochemical characteristics

	Healthy control	ESRD patients before transplantation	Transplant recipients (SCR < 1.5)	Transplant recipients (SCR ≥ 1.5)
Number of patients	24	28	30	32
Sex ratio M/F	13/11	20/8	13/17	22/10
Age	33.93 ± 10.03	39 ± 11.97	48.03 ± 11.16	41.53 ± 11.22
Serum creatinine (mg%)	1.15 ± 0.23	$8.54 \pm 3.93^*$	1.01 ± 0.1	$2.15 \pm 0.71^{*,\dagger}$
Relation (%)				
Related (1-haploidentical)			7 (23.3%)	17 (53.1%)
Related (2-haploidentical)			2 (6.7%)	2 (6.3%)
Unrelated			21 (70%)	13 (40.6%)
Body mass index (kg/m ²)		21.81 ± 2.95	20.78 ± 2.76	20.85 ± 2.5
Acute rejection episode within the first 3 months: number of patients (%)			7 (23.3%)	13 (40.6%)
Immunosuppressive treatment: CsA/Tacrolimus			26/4	27/5
Duration after transplantation (months)			91.89 ± 46.7	100.47 ± 53.1
Pre-transplant dialysis (%)				
No dialysis		16 (57.1%)	5 (16.6%)	3 (9.4%)
Hemodialysis		10 (35.7%)	17 (56.7%)	26 (81.2%)
Peritoneal dialysis		2 (7.2%)	8 (26.7%)	3 (9.4%)
Duration of dialysis (months)		30.2 ± 7.4	26.16 ± 31.13	10.42 ± 19.2

*P < 0.05 vs. healthy control; † P < 0.05 vs. transplant recipients (Scr < 1.5); Results are given as mean ± SD.

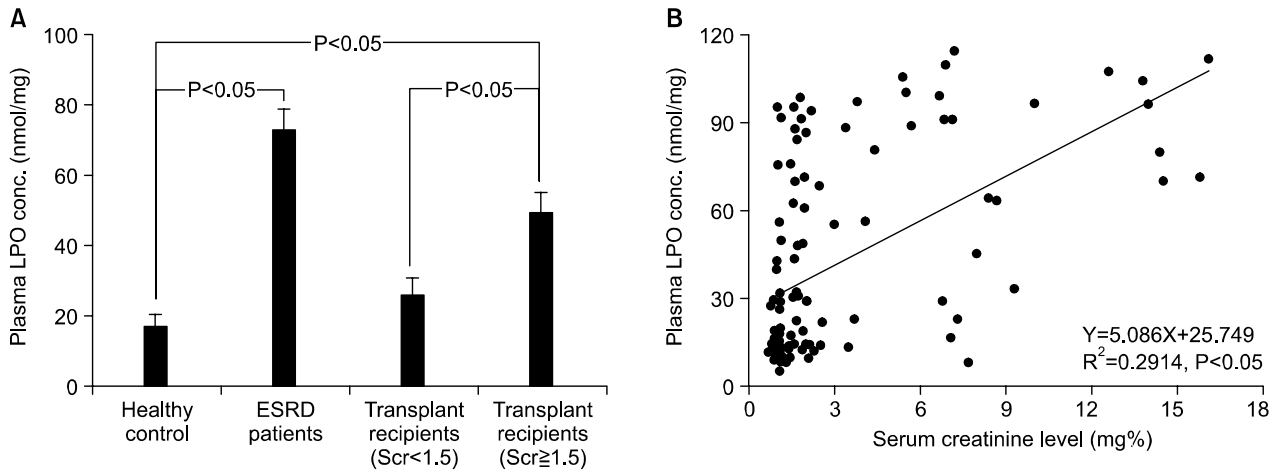


Fig. 1. Plasma LPO concentration of each group. (A) Plasma LPO concentration. Data are presented as the mean±SE. (B) Relationship between plasma LPO concentration and serum creatinine level.

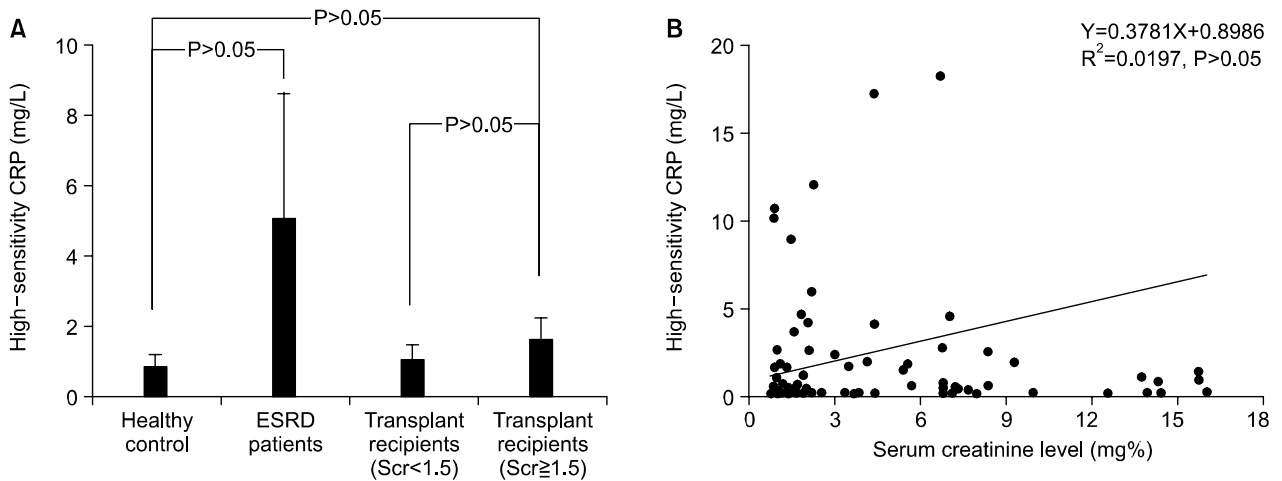


Fig. 2. Plasma CRP concentration of each group. (A) Plasma CRP concentration. Data are presented as the mean±SE. (B) Relationship between plasma CRP concentration and serum creatinine level.

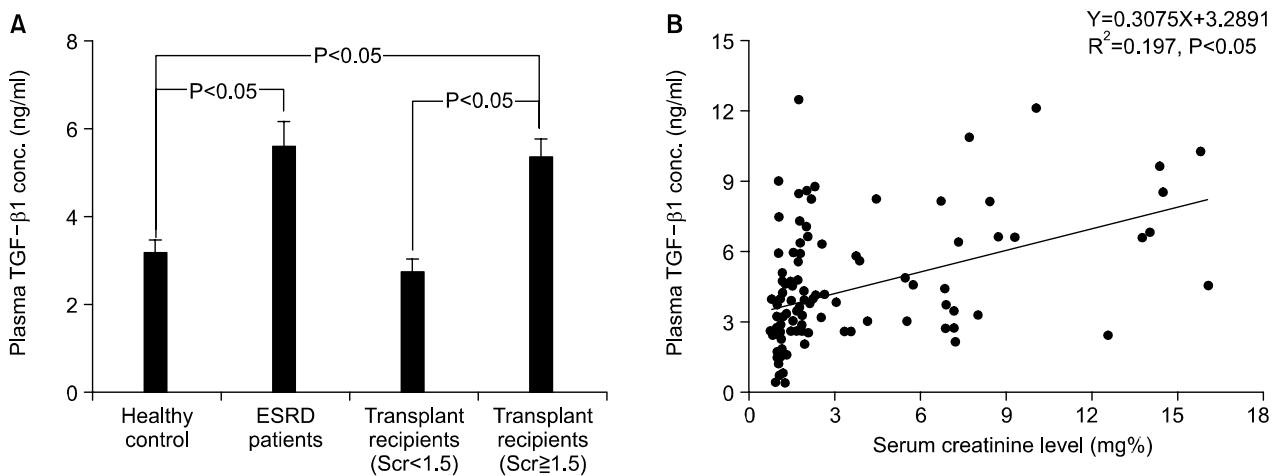


Fig. 3. Plasma TGF-β1 concentration of each group. (A) Plasma TGF-β1 concentration. Data are presented as the mean±SE. (B) Relationship between plasma TGF-β1 concentration and serum creatinine level.

관관계가 있었다(Fig. 3B).

5) 혈청 Hsp 70

혈청 Hsp 70은 일반대조군(6.12 ± 0.48 ng/ml)에 비하여 말기신부전환자군(11.2 ± 0.69 ng/ml)에서 유의하게 증가하였으며, 이식환자군(11.09 ± 0.81 ng/ml)에서는 일반대조군(6.12 ± 0.48 ng/ml)이나 이식대조군(6.65 ± 0.51 ng/ml)에 비하여 유의하게 증가하였다(Fig. 4A). 회귀분석을 시행한 결과 혈청 Hsp 70과 모든 환자의 크레아티닌 농도는 유의한 상관관계가 있었다(Fig. 4B).

6) 혈청 IL-6

혈청 IL-6는 일반대조군(1.2 ± 0.11 pg/ml)에 비하여 말기신

부전환자군(2.5 ± 0.32 pg/ml)에서 유의하게 증가하였으며, 이식환자군(2.23 ± 0.35 pg/ml)에서 일반대조군(1.2 ± 0.11 pg/ml)이나 이식대조군(1.31 ± 0.66 pg/ml)에 비하여 유의하게 증가하였다(Fig. 5A). 회귀분석을 시행한 결과 혈청 IL-6와 모든 환자의 크레아티닌 농도는 유의한 상관관계가 있었다(Fig. 5B).

7) 혈청 IL-6 수용체

혈청 IL-6 수용체는 일반대조군(83.82 ± 4.54 ng/ml)에 비하여 말기신부전환자군(128.25 ± 4.54 ng/ml)에서 유의하게 증가하였다. 이식환자군(76.46 ± 4.07 ng/ml)에서는 일반대조군(83.82 ± 4.54 ng/ml)이나 이식대조군(84.6 ± 4.82 ng/ml)과 유의한 차이가 없었다(Fig. 6A). 회귀분석을 시행한 결과

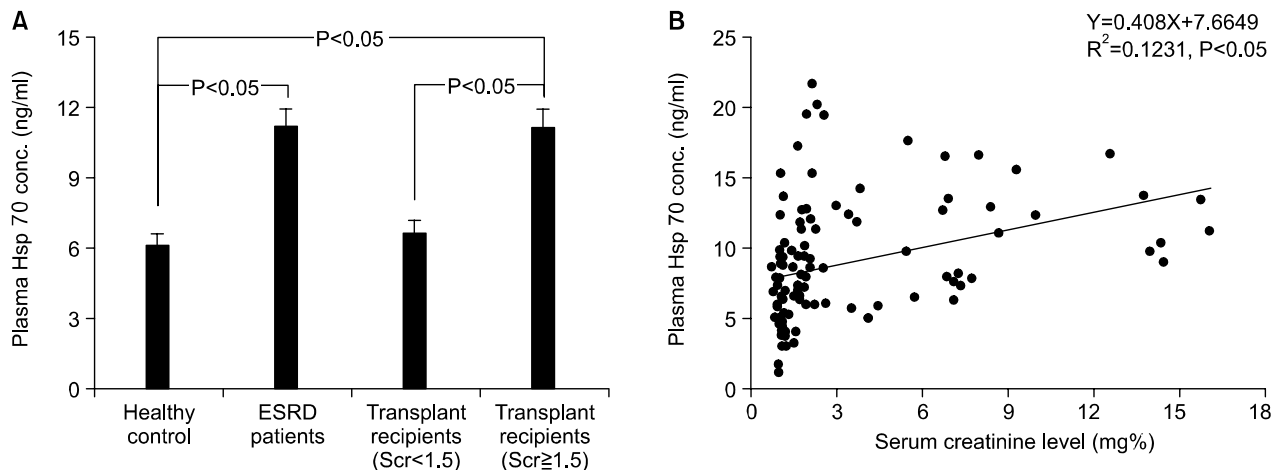


Fig. 4. Plasma Hsp 70 concentration of each group. (A) Plasma Hsp 70 concentration. Data are presented as the mean \pm SE. (B) Relationship between plasma Hsp 70 concentration and serum creatinine level.

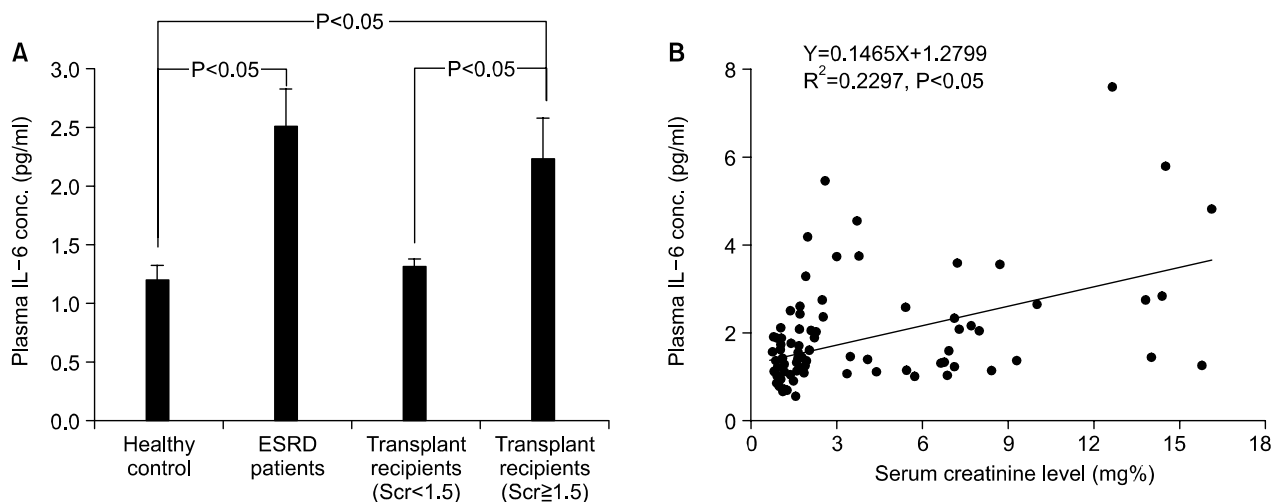


Fig. 5. Plasma IL-6 concentration of each group. (A) Plasma IL-6 concentration. Data are presented as the mean \pm SE. (B) Relationship between plasma IL-6 concentration and serum creatinine level.

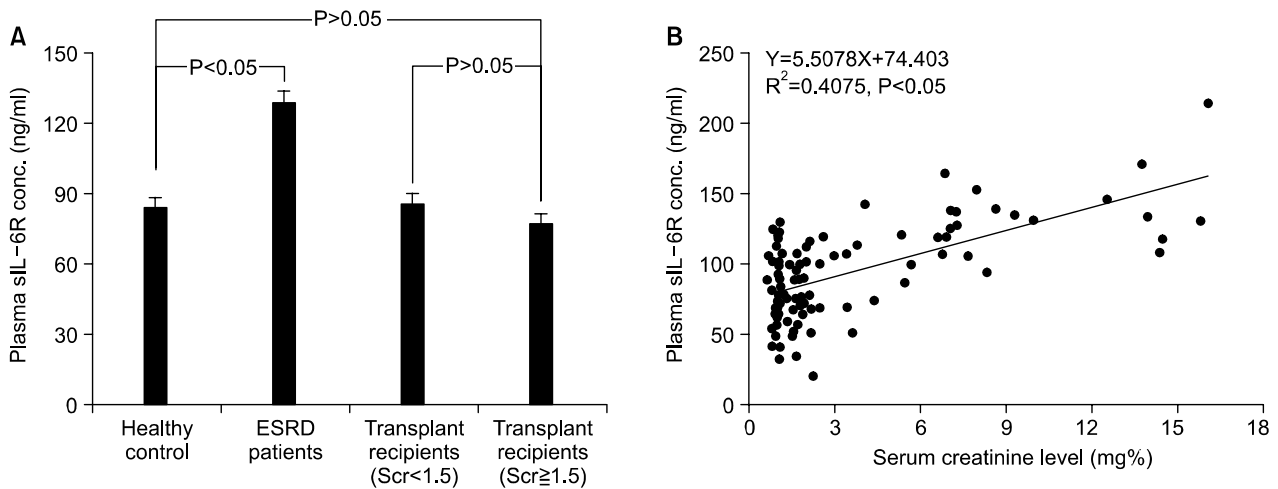


Fig. 6. Plasma sIL-6R concentration of each group. (A) Plasma sIL-6R concentration. Data are presented as the mean±SE. (B) Relationship between plasma sIL-6R concentration and serum creatinine level.

Table 2. Correlation between each plasma markers

LPO vs. CRP = 0.532	LPO vs. TGF-β = 0.007*	LPO vs. Hsp 70 = 0.005*	LPO vs. IL-6 = 0.152
LPO vs. sIL-6R = 0.001*	TGF-β1 vs. CRP = 0.06	TGF-β1 vs. Hsp 70 = 0.001*	TGF-β1 vs. IL-6 = 0.074
TGF-β1 vs. sIL-6R = 0.225	Hsp 70 vs. IL-6 = 0.004*	Hsp 70 vs. sIL-6R = 0.236	IL-6 vs. sIL-6R = 0.011*

*P<0.05; Results are given as P value.

혈청 IL-6 수용체와 모든 환자의 크레아티닌 농도는 유의한 상관관계가 있었다(Fig. 6B).

7) 각 인자들 사이의 상관관계

Table 2에 요약되어 있듯이 혈청 LPO 농도는 혈청 TGF-β1, Hsp 70 그리고 IL-6 수용체의 농도와 유의한 상관관계가 있었으나 혈청 CRP와 IL-6 농도는 상관관계가 없었다. 또한, 혈청 TGF-β1과 HSP 70, 혈청 HSP 70와 IL-6, 그리고 혈청 IL-6와 IL-6 수용체의 사이에도 유의한 상관관계가 있었다.

고 찰

이식 후 1년 이상 경과한 신이식 환자 중 혈청 크레아티닌이 1.5 mg% 미만인 환자의 혈청에서 측정된 LPO, CRP, TGF-β1, Hsp 70, IL-6, IL-6 수용체 농도는 일반대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었으나, 혈청 크레아티닌이 1.5 mg% 이상인 환자에서 LPO, TGF-β1, Hsp 70, IL-6 농도는 일반대조군이나 이식대조군보다 유의하게 증가되었다. 그러나 혈청 IL-6 수용체 농도는 일반대조군에 비해 말기신부전환자군에서만 높았으며 각 연구군 모두에서 CRP는 유의한 차이가 없었다. 본 실험을 통하여 혈청 LPO, TGF-β1, Hsp 70, IL-6, IL-6 수용체 농도와 혈청 크레아티닌 농도는

모두 양의 상관관계가 있음이 규명되었다.

산화성 스트레스는 동맥경화증을 비롯한 혈관질환 뿐 아니라(22,23) 당뇨병성 신증과 같은 신장 질환의 주된 병인으로 거론되고 있다.(24,25) 본 연구에서도 산화성 스트레스의 지표인 LPO를 측정한 결과 말기신부전 환자 군과 이식 환자 군에서 일반대조군이나 이식대조군에 비해 LPO가 유의하게 증가하였다. 이는 말기신부전 환자에서 산화성 스트레스가 증가하고, 혈액투석이나 복막투석에 의하여 산화성 스트레스가 더 증가한다는 기존의 연구 결과와 일치한다.(26) 본 연구진은 이미 신장이식 후 1년 이상 경과한 환자의 말초혈액 단핵구에서 측정된 활성산소종 농도와 혈청 크레아티닌과의 유의한 상관관계를 보고한 바 있다.(27)

CRP 농도는 어떤 연구군 사이에서도 유의한 차이가 없었다. 아직까지 신이식 환자에서 혈청 CRP 농도와 신기능과의 관계에 대한 연구는 없으나, 심장이식 환자에서 혈청 CRP 농도는 이식 생존율과 음의 상관관계가 있다는 일부 보고와는 다른 결과이다.(28)

혈청 TGF-β1 농도는 말기신부전 환자군과 이식 환자군에서 일반대조군이나 이식대조군보다 유의하게 높았고, 혈청 크레아티닌 농도와 양의 상관관계가 있었다. 이는 사구체 질환이나 당뇨병 환자에서 TGF-β1발현이 증가했다는 결과와 일치하며, 간질성 섬유증과 만성 이식신 기능부전

증이 TGF- β 1의 증가와 관련 있음과도 일치한다.

혈청 Hsp 70 농도도 말기신부전 환자군과 이식 환자군에서 일반대조군이나 이식대조군보다 유의하게 증가하였으며, 혈청 크레아티닌 농도와 양의 상관관계가 있었다. 이는 편측 수뇨관 폐색을 시행한 흰쥐실험에서 정상대조군에 비해 Hsp 70 발현이 증가했다는 결과와 일부 일치한다.(29)

혈청 IL-6 농도도 말기신부전 환자군과 이식 환자군에서 일반대조군이나 이식대조군보다 유의하게 높았고, 혈청 크레아티닌 농도와 양의 상관관계가 있었다. 이는 사람의 신장이식 후 급성 거부반응이 발생한 경우 혈청과 뇨중 IL-6 농도가 모두 증가하여 이들이 거부반응의 진단 지표로서 의의가 있다는 발표가 이를 뒷받침한다.(8)

말기신부전환자군의 IL-6 수용체 농도는 일반대조군보다 높았지만 이식 환자군에서는 이식신 기능의 저하에도 불구하고 IL-6 수용체 농도가 일반대조군과 비교하여 차이가 없었다. 이는 본 연구 대상인 이식환자군의 평균 혈청 크레아티닌 수치가 2.15 ± 0.71 mg%로 말기신부전증환자의 8.54 ± 3.93 mg%보다 의미 있게 낮은 것이 한 원인인 것으로 생각된다. 본 연구에서는 이식 후 신기능의 감소와 혈청 IL-6 수용체의 상관관계만을 제시한 것으로 혈청 IL-6 수용체 증가가 신장내 염증반응을 초래하는지와 그에 따라 신기능의 소실이 동반되는지에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구의 결과는 급성과 만성 이식신 환자의 경우 혈청 IL-6 수용체의 농도보다는 IL-6의 농도의 변화가 이식신의 기능을 반영한다는 기존의 결과와 일치한다.(30)

이식 환자군에서는 차이가 없었지만 혈청 크레아티닌 농도가 가장 높은 말기신부전 환자군에서의 IL-6 수용체 농도가 유의하게 높아 혈청 크레아티닌 농도와 양의 상관관계가 있었다. 이는 혈청 IL-6 수용체의 농도보다 뇨중 IL-6 수용체 농도가 만성 이식신기능 부전증 환자 예후의 지표가 될 수 있다는 보고와 일부 일치한다.(10)

혈청 LPO와 TGF- β 1, Hsp 70 그리고 IL-6 수용체와의 양의 상관관계는 산화성 스트레스와 염증성 사이토카인 사이의 상관관계를 보고한 기존의 결과들과 일치한다. 향후 산화성 스트레스와 이들 염증성 사이토카인 사이의 인과 관계에 대한 추가 연구가 필요하다고 생각된다.

결 론

본 연구의 결과는 혈청 LPO로 대표되는 산화성 스트레스와 TGF- β 1과 IL-6 등의 염증성 사이토카인의 증가가 신장이식 후 혈청 크레아티닌으로 대표되는 이식신 기능의 소실과 양의 상관관계가 있음을 제시하고 있다. 향후 이러한 지표간의 상관관계에서 더 나아가 지표간의 인과관계를 규명하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
- 2) Koenig W. Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease. *Kidney Int* 2003;63:S58-61.
- 3) Stenvinkel P. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;8:S33-8.
- 4) Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001;59:407-14.
- 5) Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439-41.
- 6) Hattori Y, Matsumura M, Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. *Cardiovasc Res* 2003;58:186-95.
- 7) Lee H, Clark B, Gooi HC, Stoves J, Newstead CG. Influence of recipient and donor IL-1 alpha, IL-4, and TNF-alpha genotypes on the incidence of acute renal allograft rejection. *J Clin Pathol* 2004;57:101-3.
- 8) Van Oers MH, Van der Heyden AA, Aarden LA. Interleukin 6 in serum and urine of renal transplant recipients. *Clin Exp Immunol* 1998;71:314-9.
- 9) Boratynska M, Klinger M, Szyber P, Patrzalek D, Polak K. Interleukin-6 in chronic renal allograft rejection: influence of nonimmunologic risk factors. *Transplant Proc* 2001;33:1215-7.
- 10) Sadeghi M, Daniel V, Wiesel M, Hergesell O, Opelz G. High urine sIL-6R as a predictor of late graft failure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:1190-4.
- 11) Bottinger EP, Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2600-10.
- 12) Grainger DJ. Transforming growth factor β and atherosclerosis: So far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:399-404.
- 13) Hamar P, Szabo A, Muller V, Heemann U. The involvement of activated T cell and growth-factor production in the early and late phase chronic kidney allograft nephropathy in rats. *Transplant Int* 2002;15:445-54.
- 14) Sharma VK, Bologa RM, Xu GP, Li B, Mouradian J, Wang J, et al. Intra-graft TGF-beta 1 mRNA: a correlate of interstitial fibrosis and chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 1996;49:1297-303.
- 15) Shihab FS, Yamamoto T, Nast CC, Cohen AH, Noble NA, Gold LI, et al. Transforming growth factor-beta and matrix protein expression in acute and chronic rejection of human renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:286-94.

- 16) Yang CW, Ahn HJ, Han HJ, Kim WY, Li C, Shin MJ, et al. Pharmacological preconditioning with low-dose cyclosporine or FK506 reduces subsequent ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Transplantation* 2001;72:1753-9.
- 17) Meldrum KK, Meldrum DR, Sezen SF, Crone JK, Burnett AL. Heat shock prevents simulated ischemia-induced apoptosis in renal tubular cells via a PKC-dependent mechanism. *Am J Physiol* 2001;281:R359-64.
- 18) Park KM, Chen A, Bonventre JV. Prevention of kidney ischemia/reperfusion-induced functional injury and JNK, p38, and MAPK kinase activation by remote ischemic pretreatment. *J Biol Chem* 2001;276:11870-6.
- 19) Joannidis M, Cantley LG, Spokes K, Medina R, Pullman J, Rosen S, et al. Induction of heat-shock proteins does not prevent renal tubular injury following ischemia. *Kidney Int* 1995; 47:1752-9.
- 20) Xu Q. Role of heat shock protein in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1547-59.
- 21) Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-8.
- 22) Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, Yoshikawa J. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein. *Hypertension* 2002;39: 777-80.
- 23) Sedeek MH, Llinas MT, Drummond H, Fortepiani L, Abram SR, Alexander BT, et al. Role of reactive oxygen species in endothelin-induced hypertension. *Hypertension* 2003;42:806-10.
- 24) Lee HB, Yu MR, Yang Y, Jiang Z, Ha H. Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S241-5.
- 25) Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 2000;404:787-90.
- 26) Dursan E, Ozben T, Suleymanlar G, Dursun B, Yakupoglu G. Effect of hemodialysis on the oxidative stress and antioxidants. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1009-13.
- 27) Kim JH, Park J, Ha H, Lee HB, Huh KH, Kim MS, et al. Increased intracellular reactive oxygen species in peripheral blood mononuclear cells from renal transplant recipients with decreased graft function. *J Korean Soc Transplant* 2003;17: 131-6.
- 28) Eisenberg MS, Chen HJ, Warshofsky MK, Sciacca RR, Wasserman HS, Schwartz A, et al. Elevated levels of plasma C-reactive protein are associated with decreased graft survival in cardiac transplant recipients. *Circulation* 2000;102:2100-4.
- 29) Lin KC, Krieg RJ Jr, Saborio P, Chan JC. Increased heat shock protein-70 in unilateral ureteral obstruction in rats. *Mol Genet Metab* 1998;65:303-10.
- 30) Malan Borel I, Racca A, Garcia MI, Bailat A, Quiroga F, Soutullo A, et al. Gammadelta T cells and interleukin-6 levels could provide information regarding the progression of human renal allograft. *Scand J Immunol* 2003;58:99-105.